

MENU

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-324495

(43)Date of publication of application : 22.11.2001

(51)Int.Cl.

G01N 33/15
A61K 45/00
A61P 17/04
G01N 33/48
G01N 33/50

(21)Application number : 2000-145478

(71)Applicant : KOBAYASHI PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 17.05.2000

(72)Inventor : ISHIGURO KYOKO
OKU HISAE
FUJIMURA KATSUYUKI
MATSUI TAKAMI
WATANABE AIKO(54) METHOD FOR EVALUATING ANTI-PRURITIC EFFECT OF EXTERNAL REMEDY
AND SCREENING METHOD FOR NOVEL ANTI-PRURITIC SUBSTANCE USING THE
SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for evaluating the antipruritic effect of
an external antipruritic remedy.SOLUTION: In a method for measuring scratching action of an animal to be examined,
after a pruritus causing substance is administered intradermally to the animal to be
examined, the external antipruritic remedy to be evaluated is preliminarily administered to
the intradermally administered place, and the reduction of the scratching action of the
animal to be examined caused by the administration of the external antipruritic remedy is
measured.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection][Kind of final disposal of application other
than the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of final disposal for application]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開 2001-324495

(P 2001-324495A)

(43) 公開日 平成13年11月22日 (2001. 11. 22)

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N	33/15	G 0 1 N 33/15	Z 2G045
A 6 1 K	45/00	A 6 1 K 45/00	4C084
A 6 1 P	17/04	A 6 1 P 17/04	
G 0 1 N	33/48	G 0 1 N 33/48	N
	33/50	33/50	Z
審査請求 未請求 請求項の数 1 1		O L	(全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2000-145478 (P2000-145478)

(22) 出願日 平成12年5月17日 (2000. 5. 17)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年3月5日 日本薬学会第120年会組織委員会発行の「日本薬学会第120年会講演要旨集4」に発表

(71) 出願人 000186588

小林製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目3番6号

(72) 発明者 石黒 京子

兵庫県宝塚市福井町16-1

(72) 発明者 奥 尚枝

兵庫県神戸市東灘区甲南町5-2-12-501

(72) 発明者 藤村 勝行

兵庫県尼崎市武庫豊町2-9-68-301

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用剤の鎮痒効果の評価方法及び該方法を用いた新規鎮痒物質のスクリーニング方法

(57) 【要約】

【課題】 外用鎮痒剤の鎮痒効果評価方法の提供。

【解決手段】 被験動物に搔痒惹起物質を皮内投与した後、該被験動物の引っ掻き行動を測定する方法において、予め上記皮内投与箇所の評価すべき対象の外用鎮痒剤を投与し、該外用鎮痒剤投与による上記被験動物の引っ掻き行動の減少の有無を測定することを特徴とする、外用鎮痒剤の鎮痒効果の評価方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】被験動物に搔痒惹起物質を皮内投与した後、該被験動物の引っ掻き行動を測定する方法において、予め上記皮内投与箇所評価すべき対象の外用剤を投与し、その後の搔痒惹起物質の投与によって惹起される上記被験動物の引っ掻き行動を測定することを特徴とする、外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 2】搔痒惹起物質として Compound 48/80 またはヒスタミンを用いることを特徴とする、請求項 1 記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 3】被験動物として ddY 系マウスまたは ICR 系マウスを用いることを特徴とする、請求項 1 または 2 記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 4】被験動物の後背部に皮内投与することを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 5】搔痒惹起物質を皮内投与した部位における引っ掻き回数を測定する請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 6】搔痒惹起物質の皮内投与用量が 1～15 mg/kg である、請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 7】搔痒惹起物質を皮内投与する 5～120 分前に被験物質たる外用剤を外用投与することを特徴とする請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 8】搔痒惹起物質を皮内投与した後、1～10 分経過後の 5～120 分間にわたって被験動物の引っ掻き行動を測定することを特徴とする請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【請求項 9】請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の外用剤の鎮痒作用の評価方法において、外用鎮痒物質として期待される被験物質を外用剤として用いることを特徴とする、新規外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

【請求項 10】被験動物に搔痒惹起物質を皮内投与した後、該被験動物の引っ掻き行動を測定する方法において、予め上記皮内投与箇所に外用鎮痒物質として期待される被験物質を外用投与し、その後の搔痒惹起物質投与によって惹起される上記被験動物の引っ掻き行動を測定することを特徴とする、新規外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

【請求項 11】請求項 9 または 10 のスクリーニング方法によって得られる新規外用鎮痒物質。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、外用剤の鎮痒作用の評価方法に関する。また本発明は皮膚の痒みに対して抑制効果を発揮する新規鎮痒物質のスクリーニング方法に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚科領域における搔痒は発症頻度の高い病態であり、このため現在多くの外用鎮痒剤が開発されているものの、その客観的な評価方法については未だ報告されていない。その理由として、搔痒はその発症原因が多様でしかもその搔痒の惹起機序には依然として不明な点が多いことや、搔痒は自覚症状を主訴とすることから適当な動物モデルが得難いことなどが挙げられる。

【0003】ところが、近年、痒みの評価方法として compound 48/80 をマウスに皮下注射することによって痒みの指標とされる引っ掻き行動が惹起されることが報告され (Kuraishi Y., et al., Eur. J. Pharmacol., 275, 229-233 (1995))、これに引き続いてその鎮痒モデルを用いることによって鎮痒剤の経口による鎮痒効果が評価できることが報告されている (久保ら、薬学雑誌, 117(4), 193-201 (1997); Ishiguro K., et al., Journal of Natural Products, 61(9), 1126-1129 (1998); Ishiguro K., et al., Phytotherapy Res., 11, 343-347 (1997); 石黒京子、日皮協ジャーナル, 39, 183-192 (1998))。

【0004】しかしながら、これらの方法はいずれも内服することによって鎮痒効果を発揮する経口鎮痒剤の鎮痒効果の評価系であり、皮膚に塗布することによって局部的に痒みを抑制できる外用鎮痒剤の鎮痒効果を有意に且つ客観的に評価できる方法は知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚科領域において搔痒症状の緩和及び治療に汎用される外用剤について、その鎮痒効果を客観的に評価できる方法及びその評価系を提供することを目的とするものである。

【0006】また本発明は、皮膚に塗布して有意に鎮痒効果を発揮する新規な鎮痒物質を簡便かつ高い信頼度で選別取得できる、外用鎮痒物質のスクリーニング方法を提供することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく日夜鋭意研究している過程で、外用剤の鎮痒効果の評価においては、前述の Kuraishi らによって報告された鎮痒評価方法をそのまま利用できないことを見出し、かかる知見に基づいてさらなる研究を重ねた結果、搔痒惹起物質を皮下に投与するのではなく皮内に投与することによって、外用剤塗布による局所鎮痒効果が有意にかつ個体間でバラツキなく再現性よく評価できることを見出すに至った。また、さらに当該評価方法は、皮膚に局所的に塗布して鎮痒効果を発揮する新規外用鎮痒物質を客観的にスクリーニングする方法として利用可能であると考えられた。本発明はかかる知見に基づいて開発されたものである。

【0008】すなわち、本発明は下記 (1)～(8) に掲げる外用剤の鎮痒効果評価方法である：

(1) 被験動物に搔痒惹起物質を皮内投与した後、該被

験動物の引っ掻き行動を測定する方法において、予め上記皮内投与箇所評価すべき対象の外用剤を投与し、その後の掻痒惹起物質投与によって惹起される上記被験動物の引っ掻き行動を測定することを特徴とする、外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(2) 掻痒惹起物質としてCompound48/80またはヒスタミンを用いることを特徴とする、(1)記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(3) 被験動物としてddY系マウスまたはICR系マウスを用いることを特徴とする、(1)または(2)記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(4) 被験動物の後背部に皮内投与することを特徴とする(1)乃至(3)のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(5) 掻痒惹起物質を皮内投与した部位における引っ掻き回数を測定する(1)乃至(4)のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(6) 掻痒惹起物質の皮内投与用量が1～15mg/kgである、(1)乃至(5)のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(7) 掻痒惹起物質を皮内投与する5～120分前に被験物質たる外用剤を外用投与することを特徴とする

(1)乃至(6)のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

(8) 掻痒惹起物質を皮内投与した後、1～10分経過後の5～120分間にわたって被験動物の引っ掻き行動を測定することを特徴とする(1)乃至(7)のいずれかに記載の外用剤の鎮痒効果の評価方法。

【0009】また本発明は、上記の外用剤の鎮痒効果評価方法において、外用鎮痒物質として期待される被験物質を外用剤として用いることによる新規外用鎮痒物質のスクリーニング方法である。当該スクリーニング方法は、具体的には下記(a)～(h)に掲げる態様を挙げることができる：

(a) 被験動物に掻痒惹起物質を皮内投与した後、該被験動物の引っ掻き行動を測定する方法において、予め上記皮内投与箇所に外用鎮痒物質として期待される被験物質を外用投与し、該外用投与による上記被験動物の引っ掻き行動の減少の有無を測定することを特徴とする、外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(b) 掻痒惹起物質としてCompound48/80またはヒスタミンを用いることを特徴とする、(a)記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(c) 被験動物としてddY系マウスまたはICR系マウスを用いることを特徴とする、(a)または(b)記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(d) 被験動物の後背部に皮内投与することを特徴とする(a)乃至(c)のいずれかに記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(e) 掻痒惹起物質を皮内投与した部位における引っ掻

き回数を測定する(a)乃至(d)のいずれかに記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(f) 掻痒惹起物質の皮内投与用量が1～15mg/kgである、(a)乃至(e)のいずれかに記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(g) 掻痒惹起物質を皮内投与する5～120分前に被験物質を外用投与することを特徴とする(a)乃至

(f)のいずれかに記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

(h) 掻痒惹起物質を皮内投与した後、1～10分経過後の5～120分間にわたって被験動物の引っ掻き行動を測定することを特徴とする(a)乃至(g)のいずれかに記載の外用鎮痒物質のスクリーニング方法。

【0010】さらに本発明は、上記のスクリーニング方法で得られる外用鎮痒物質を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】(1)外用剤の鎮痒効果評価方法
本発明は、動物を用いて外用剤の鎮痒効果を客観的に評価する方法である。具体的には、本発明は、被験動物の皮膚に評価すべき対象の外用剤(被験外用剤)を適用し、一定時間後、該適用部位に掻痒惹起物質を皮内投与し、該掻痒惹起物質によって惹起される痒みの程度を該動物の引っ掻き行動(掻動作回数)を観察測定することによって実施することができる。当該被験外用剤の鎮痒効果は、上記方法における引っ掻き行動(掻動作回数)と上記方法において被験外用剤を適用しないか(陽性対照)若しくは上記掻痒惹起物質に代えて生理食塩水などの不活性物質(対照物質)を適用した場合(陰性対照)における引っ掻き行動(掻動作回数)とを比較することによって評価できる。

【0012】本発明で用いられる被験動物としては、特に制限されないが、入手や飼育の容易性及び取り扱い易さの観点からラットやマウス等の小動物が好ましい。より好ましくはマウスである。なお、ラットやマウスの種類や雌雄の別は問わず、商業的に入手できるものがいずれも使用できる。例えばマウスについては、ddY系、C3H系、BALB/c系、ICR系等を挙げることができるが、好ましくはddY系またはICR系であり、より好ましくはddY系のマウスである。

【0013】外用剤の適用箇所としては皮膚表面であれば特に制限されない。好ましくは掻痒惹起物質によって誘発される痒みに基づく引っ掻き行動をグルーミングと区別して測定できる場所であり、例えば後背部を挙げることができる。

【0014】評価すべき対象の外用剤の形態は、クリーム形態、軟膏形態、液状形態(スプレー、噴霧を含む)、フォーム形態、乳液形態、貼付形態等といった通常皮膚や粘膜に適用される外用剤の形態であれば特に制限されない。なお当該外用剤には、外用剤の形態に応じて、通常用いられる薬学的に許容される担体や添加剤が

配合されていてもよい。

【0015】また外用剤の適用方法も制限されず、通常塗布や貼付等、外用剤の形態に応じて適宜選択使用される。

【0016】次いで、外用剤を塗布してから、通常5～120分後、好ましくは30～60分後に、前記外用剤適用部位に掻痒惹起物質を皮内投与する。

【0017】ここで用いられる掻痒惹起物質としては、皮内投与によって痒みを誘発できるものであれば特に制限されず、Compound48/80、アミジン、ポリミキシンB、ポリペプチド及びアルカロイドなどのヒスタミン遊離物質、ヒスタミン、セロトニン及びブラジキニン等を広く例示することができるが、好ましくはCompound48/80またはヒスタミンである。より好ましくはCompound48/80である。なお、本発明でいうヒスタミンには、塩の態様のヒスタミン（例えば塩酸塩）も包含される。

【0018】当該掻痒惹起物質は、被験動物に皮内投与によってアナフィラキシーを起こさない用量で用いられ、かかる用量としては1～15mg/kg、好ましくは1～6mg/kgを挙げることができる。中でもマウスに対しては3mg/kgが、アナフィラキシーを起こさないで最も強く痒みを誘起できる量として好ましい用量である。

【0019】掻痒惹起物質の皮内投与によって誘起された痒みによって被験動物は引っ掻き行動を始めるが、本発明の方法は当該引っ掻き行動の回数（掻動作回数）を計測することによって痒みの程度を評価するものである。掻動作回数は、グルーミング行動を区別するため、被験動物が外用剤適用箇所、すなわち掻痒惹起物質が皮内投与された局所を引っ掻く回数をもって評価される。

【0020】痒みの程度を評価するためには、一定期間における掻動作回数を計測することが好ましい。掻動作回数の測定時期及び期間は、掻動作回数に基づく鎮痒評価の信頼性が担保できるものあれば特に制限されないが、短期間で多量の外用剤（被験外用剤）の鎮痒効果を評価する必要性から鑑みれば、痒みが有意に誘起される掻痒惹起物質の投与5分後から60分間、好ましくは20分間にかけて計測されることが好ましい。

【0021】被験外用剤の鎮痒効果の有無は、上記方法において計測される掻動作回数と、上記方法において掻痒惹起物質投与前に被験外用剤を塗布しないか（陽性対照）若しくは掻痒惹起物質に代えて生理食塩水などの不活性物質（対照物質）を投与した場合における掻動作回数（被験外用剤未適用、掻痒惹起物質未適用）とを比較することによって評価され、具体的には前者被験外用剤未適用の場合の掻動作回数に対して、掻動作回数が有意に減少することをもって鎮痒効果があると判断される。なお、実験結果は、通常の統計学的処理に従って評価することができる。

【0022】本発明の方法によれば、外用剤の鎮痒効果

を客観的に且つ高い信頼性をもって評価判定することができる。当該本発明の方法は、単一の鎮痒成分を含有する単味外用剤や複数の鎮痒成分を含有する複合外用剤の別に関わらず、その鎮痒効果の評価に適用することができる。

【0023】（2）外用鎮痒物質のスクリーニング方法
上記外用剤の鎮痒効果評価方法は、上記被験外用剤に代えて、その鎮痒効果が知られていないか未確認である任意の被験物質を用いることによって、経皮投与によって鎮痒効果を発揮する新規鎮痒物質のスクリーニング方法として用いることができる。

【0024】すなわち本発明のスクリーニング方法は、被験動物の皮膚に外用鎮痒効果が期待される被験物質を適用し、一定時間後、該適用部位に掻痒惹起物質を皮内投与し、該掻痒惹起物質によって惹起される痒みの程度を該動物の引っ掻き行動（掻動作回数）を観察測定することによって実施することができる。当該被験物質の選別は、上記方法における被験動物の掻動作回数と上記方法において被験物質を適用しないか（陽性対照）若しくは上記掻痒惹起物質に代えて生理食塩水等の不活性物質（対照物質）を適用した場合（陰性対照）における被験動物の掻動作回数とを比較することによって実施でき、具体的には前者被験物質未適用の場合（陽性対照）の掻動作回数に対して、被験物質を投与した場合の掻動作回数が有意に減少することを指標として選別取得できる。

【0025】当該方法によれば、経皮的に鎮痒効果を発揮する新規な鎮痒物質を高い信頼性をもって簡便に選別することができる。当該方法でスクリーニングされた鎮痒物質は、必要により精製単離され、化学構造等の決定に供することができ、さらには各種の合成方法（化学合成、生物学的合成（遺伝子工学的手法））によって製造することができる。本発明は、上記スクリーニング方法を提供するものである一方、該方法で取得された新規鎮痒物質を提供するものでもある。

【0026】

【実施例】以下、本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、本発明は当該実施例に何ら限定されるものではない。

実施例1

<被験動物>被験動物として、市販のddY系雄性マウス（6週齢）及びICR系雄性マウス（6週齢）を用いた。飼育環境は、恒温恒湿、12時間明/12時間暗のサイクルの飼育室で、市販の固形飼料と水道水を自由に摂取させ、購入後実験に供するまで1週間予備飼育し、健康なマウスとして調製した。

<掻痒惹起物質>掻痒惹起物質として、Compound48/80（SIGMA（株）製）、ヒスタミン塩酸塩（和光純薬工業（株）製）を用いた。

【0027】（1）掻痒誘発モデル系の確立

① 18時間絶食させたICR系雄性マウス（各群6匹）

7
 の予めエーテル麻酔した剃毛後背部に、投与用量が3mg/kgとなるように、掻痒惹起物質（Compound48/80またはヒスタミン塩酸塩）を含む生理食塩水を皮内注射し、注射5分後から5分間隔で60分後まで、マウスが口または前後肢で注射部位を引っ掻く行動回数（掻動作回数）を計測し、累積回数を求めた。なお、対照実験として各マウス群に同量の生理食塩水を皮内注射して、同様にして掻動作回数を計測した（コントロール群）。

【0028】ICR系雄性マウスについて、Compound48/80投与による掻動作回数とヒスタミン塩酸塩投与による掻動作回数とを比較した結果を図1に示す。なお、実験結果は各群（n=6）の平均値±標準誤差で表した。また統計学的な有意差検定は、Bonferroni/Dunnテストを用いた多重比較検定（Multiple range test）で行った（以下の実験において同じ）。

【0029】この結果からわかるように、Compound48/80投与及びヒスタミン投与によって痒みが惹起され、ともにコントロール群と有意に差別化できた。しかしながら、Compound48/80投与群では速やかに痒みが惹起されたのに対し、ヒスタミン投与群は痒みの惹起に時間がかかった。この実験結果から、本実験系では一般に痒み惹起効果が高いとして知られているヒスタミン塩酸塩よりもCompound48/80のほうが、マウスに対する掻痒惹起効果が高いことが認められた。

【0030】② そこで、次いで掻痒惹起物質としてCompound48/80（投与用量：3mg/kg）を用いて、被験動物としてddY系雄性マウスとICR系雄性マウスに対して上記と同様の実験を行い、マウスの系統による掻痒惹起効果の違いを比較評価した。結果を図2に示す。この結果からわかるように、Compound48/80の皮内投与によりいずれも速やかに掻痒が惹起されたが、被験動物としてddY系雄性マウスを用いた方がマウス間における掻動作回数にバラツキが若干少なく、また取り扱いも容易であることから、掻痒誘発モデル系に使用する被験動物として適していると判断された。

【0031】③ 本願発明の実験系における掻動作回数計測期間を定めるために、上記の結果に基づいて掻痒惹起物質としてCompound48/80（投与用量：3mg/kg）を、また被験動物としてddY系雄性マウスを用いて、上記と同様の実験を行い、掻痒惹起物質投与した後、各時間（20分間）毎の掻動作回数を求めた。結果を図3に示す。結果からわかるように、各単位時間（20分間）における掻動作回数に有意差はなかった。またCompound48/80皮内投与してから5分後には痒みが有意に惹起されることが確認されたことから、短期間で多くの被験体を処理する必要性を考慮して、投与5分後より20分間（投与後5～25分）を掻動作回数計測期間とするのが好ましいと判断された。

【0032】（2）鎮痒効果評価系の確立

上記で確立された掻痒誘発モデル系を用いて、被験物質

の鎮痒効果を評価する方法（評価系）を検討した。

【0033】被験物質として、一般に抗掻痒成分として知られているリドカイン、塩酸ジブカイン、クロタミトン及び塩酸ジフェンヒドラミンを用い、各成分を外用のクリーム基剤（不活性担体）に下記に示す濃度で含まれるように配合し、これを200mgづつまウスの後背部の皮膚表面に塗布（塗り込む）して用いた。

【0034】

【表1】

クリーム剤	被験物質（抗掻痒成分）
1	リドカイン 2.0 %W/W
2	塩酸ジブカイン 0.5 %W/W
3	クロタミン 5.0 %W/W
4	塩酸ジフェンヒドラミン 2.0 %W/W

【0035】具体的には、まず、18時間絶食させたddY系雄性マウス（各群6匹）の予め剃毛しておいた後背部の皮膚表面に、各被験物質を上記の割合で含むクリームを200mgづつ塗った。30分後に、該被験動物をエーテル麻酔して、掻痒惹起物質（Compound48/80）を含む生理食塩水を該物質の投与用量が3mg/kgとなるように皮内注射し、注射後5分から20分間にかけて、マウスが口または前後肢で注射部位を引っ掻く行動回数（掻動作回数）を計測した。なお対照群として、被験物質の塗布なく掻痒惹起物質（Compound48/80）を同量皮内注射して掻動作回数を計測した群（陽性対照群）を作成し、結果を比較した。

【0036】結果を図4に示す。この結果から、いずれの抗掻痒成分もその塗布により、掻痒惹起物質の皮内注射によって誘発される被験動物の引っ掻き行動が有意に抑制でき、しかも各マウス間でのバラツキが極めて小さいことが示された。このことから上記の実験系は、外用鎮痒剤の鎮痒効果を評価する系として有用であると判断された。また、この実験系から、ヒスタミンの遊離により起こる痒みに対しては抗ヒスタミン薬である塩酸ジフェンヒドラミンが最も鎮痒効果に優れていること、それに比べて局所麻酔薬のリドカイン及び塩酸ジブカイン、並びに抗痒み成分であるクロタミトンは、ヒスタミンの遊離により起こる痒みに対しては若干鎮痒効果に劣ると評価された。

【0037】実施例2 鎮痒剤（複合製剤）の鎮痒効果の評価

被験物質として、下記の成分を含有する複合鎮痒剤（検体A～D）を用いて、上記実施例1（2）で確立した評価系を利用してそれらの鎮痒効果を評価した。

【0038】なお実施例1と同様に、対照群として、被験物質の塗布なく生理食塩水（0.5ml/kg）を皮内注射して同様に掻動作回数を計測した群（リファレンス群）と、また被験物質の塗布なく掻痒惹起物質（Compound48/80）を同量（3mg/kg）皮内注射して掻動作回数

を計測した群（陽性対照群）を作成し、結果を比較した。

【0039】

【表2】

	被験物質（重量%）			
	検体A	検体B	検体C	検体D
塩酸ジフェンヒドラミン	2.0	2.0	—	2.0
ジフェンヒドラミン	—	—	1.0	—
リドカイン	2.0	—	—	—
塩酸ジブカイン	—	0.5	—	—
グリチルレチン酸	—	—	0.2	0.3
アラントイン	—	0.2	—	—
酢酸トコフェロール	0.3	—	0.5	0.5
イブプロフェン	0.1	0.1	—	0.1
クロタミン	—	—	5.0	—
トウキ軟エキス	—	—	—	0.0036

【0040】結果を図5に示す。

【0041】この結果から、いずれの複合製剤もその塗布により、掻痒惹起物質の皮内注射によって誘発される被験動物の引っ掻き行動が有意に抑制でき、しかも各マウス間でのバラツキが極めて小さいことが示された。このことから本発明の評価系は、複数の抗痒み成分を含有する外用複合製剤の鎮痒効果を評価する系としても有用であると判断された。

【図面の簡単な説明】

【図1】ICR系雄性マウスについて、Compound48/80投与による搔動作回数とヒスタミン塩酸塩投与による搔動作回数とを比較した結果を示す図である（実施例1（1）①）。結果はマウス6匹に対する平均値（means±S.E.M）で示す。

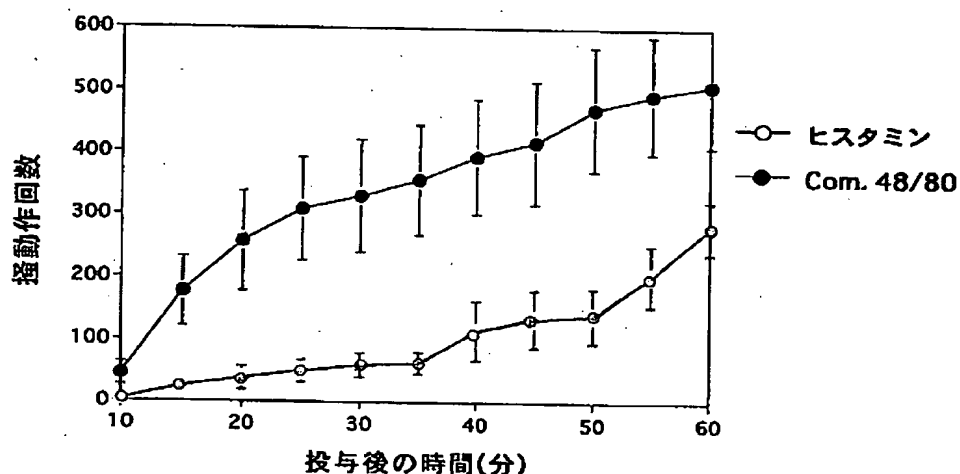
【図2】マウスの系統（ddY系雄性マウスとICR系雄性マウス）による掻痒惹起効果の違いを比較評価した結果を示す図である（実施例1（1）②）。

【図3】Compound48/80投与後の各時間（20分間）毎の搔動作回数を調べた結果を示す図である（実施例1（1）③）。

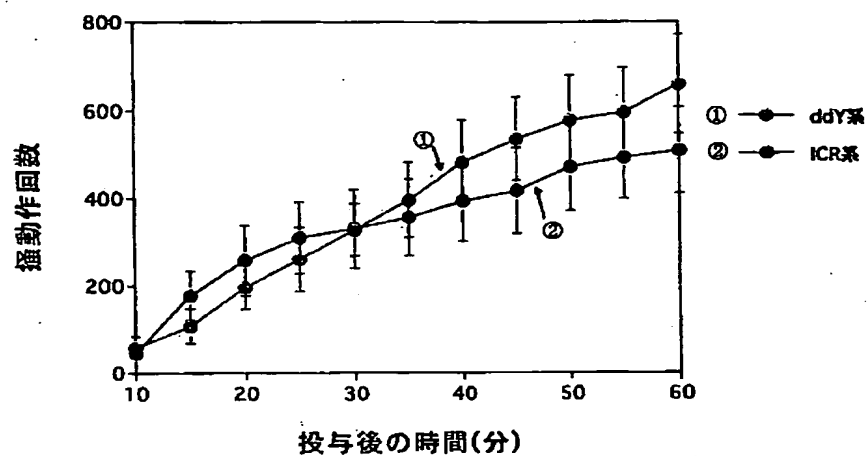
【図4】本発明の評価系で、一般に抗掻痒成分として知られているリドカイン、塩酸ジブカイン、クロタミン及び塩酸ジフェンヒドラミンの鎮痒効果を評価した結果を示す図である（実施例1（2））。

【図5】本発明の評価系で、複合鎮痒剤（検体A～D）の鎮痒効果を評価した結果を示す図である（実施例2）。

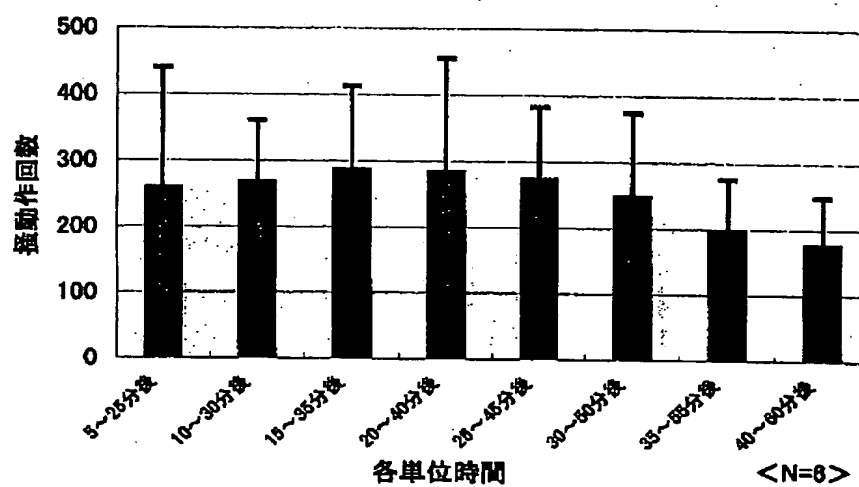
【図1】



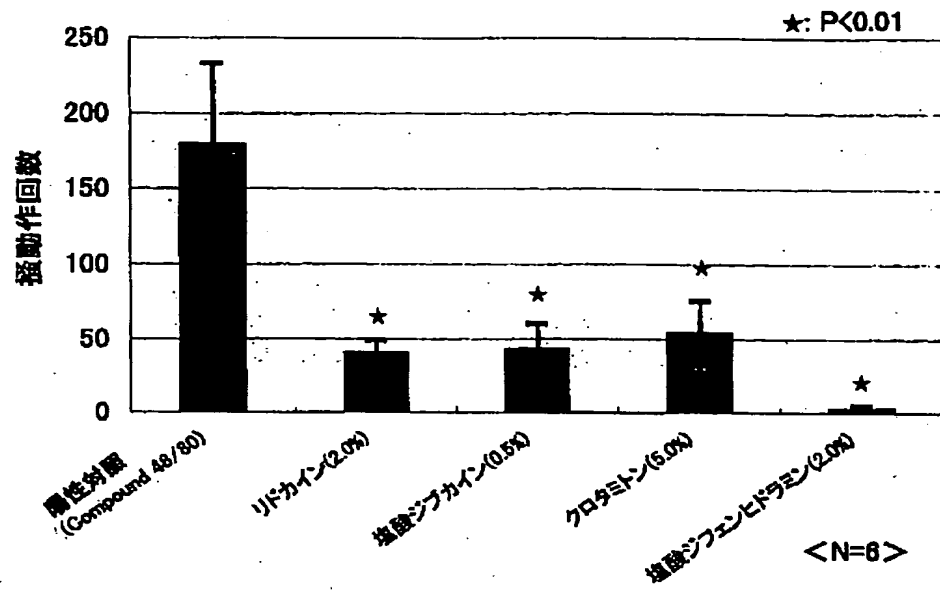
【図 2】



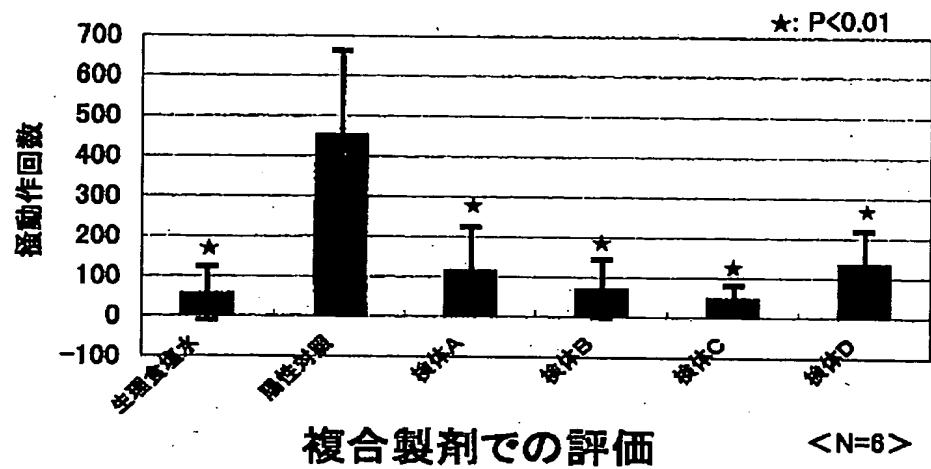
【図 3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 松井 貴美
大阪府茨木市沢良宜東町15-15-305

(72)発明者 渡邊 愛子
奈良県生駒市あすか野北2-15-6

Fターム(参考) 2G045 AA29 AA40 CB09 CB17 FB20
GC22

4C084 AA19 NA14 ZA892